

(19)

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE**KOREAN PATENT ABSTRACTS**(11)Publication
number:**100188180 B1**(44)Date of publication of specification:
11.01.1999(21)Application
number:**1019950053707**

(71)Applicant:

PACIFIC CO., LTD.

(22)Date of filing:

21.12.1995

(72)Inventor:

**BAE, U HYEON
CHOI, YANG GYU
KIM, JEONG JU
LEE, YU CHEOL**

(30)Priority:

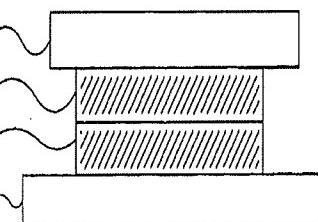
24.12.1994**KR1019940036654**

(51)Int. Cl

A61K 9/70**(54) PATCH PREPARATION FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: A patch preparation containing hexyleneglycol for transdermal administration is provided, which enhances percutaneous passing through rate of active ingredients by hexyleneglycol, and which also shows safety to human body and good mixing property in a preparation, especially in a carrier. CONSTITUTION: A process for the preparation of patch preparation for transdermal administration comprises the steps of: transcribing the upper adhesive layer(2) containing adequate drug ingredient(e.g., ketoprofen, Ketorolac, Estradiol) to a polyethylene film(1: a supporting body); laminating the below adhesive layer(3) with the upper adhesive layer(2) and another film(4) to get the patch preparation comprising two-layered adhesive layers. The patch preparation contains hexyleneglycol 0.5-40wt%. The adhesive base is usually acrylic resin which controls mixing ratio of monomers easily, so can control moisture-containing ability and solubility degree of drug in the adhesive base.



COPYRIGHT 2001 KIPO

Legal Status

Date of request for an examination (19951221)

Notification date of refusal decision (00000000)
Final disposal of an application (registration)
Date of final disposal of an application (19981231)
Patent registration number (1001881800000)
Date of registration (19990111)
Number of opposition against the grant of a patent ()
Date of opposition against the grant of a patent (00000000)
Number of trial against decision to refuse (1998101003635)
Date of requesting trial against decision to refuse (19981109)
Date of extinction of right ()

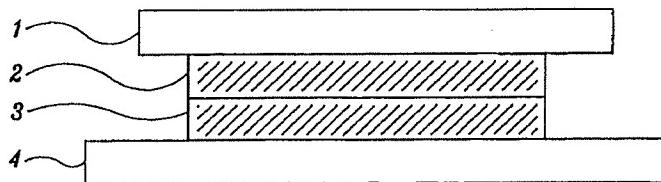
(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ A61K 9/70	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	1999년06월01일 10-0188180 1999년01월11일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 (30) 우선권주장	10-1995-0053707 1995년12월21일 1994-36654 1994년 12월 24일	(65) 공개번호 (43) 공개일자 대한민국(KR)
(73) 특허권자 (72) 발명자	주식회사 태평양 서경배 서울특별시 용산구 한강로 2가 181 김정주 서울특별시 강남구 개포동 653 현대1차아파트 101동 306호 배우현 서울특별시 강동구 천호1동 50-1 제일연립 2-104 이유철 경기도 안양시 만안구 박달동 45-9 최양규 경기도 용인군 기흥읍 보라리 314-1 태평양기술연구원 독신자숙소 202호 윤동열, 이선희	
(74) 대리인		

설명서 1. 일반적**(54) 경피투여용 패취제제**도면

본 발명은 제제로부터 악리학적 활성성분을 피부를 통해 전달시킬 수 있게한 경피투여용 패취제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 본 발명은 가장 낮은 향수능을 갖는 점착층이 피부와 직접 접촉하고, 상부층으로 갈수록 향수능이 큰 점착층이 도입되는 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 점착층을 갖는 경피투여형 패취제제에 있어서, 경피 투과증진제로서 헥실렌글리콜을 필수성분으로 함유하는 경피투여형 패취제제에 관한 것이다.

본 발명의 경피투여용 패취제제는, 활성성분의 경피투과율을 증가시킬 수 있으며, 인체에 대한 안전성 및 제제내에서의, 특히 당체내에서의 혼화성이 우수한 경피 투과증진제로서 헥실렌글리콜을 함유하고 있다.

도면도면의 명칭

경피투여용 패취제제

[도면의 간단한 설명]

제1도는 라미네이트 다층구조를 갖는 철포제의 단면도를 나타낸 것이다.

* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

- | | |
|------------|------------|
| 1 : 지지체 | 2 : 상층 점착층 |
| 3 : 하층 점착층 | 4 : 하층 점착층 |
| 4 : 이형필름 | |

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 제제로부터 악리학적 활성성분을 피부를 통해 전달시킬 수 있게 한 경피투여용 패취제제에 관

한 것이다. 더욱 상세하게는 본 발명은 가장 낮은 함수능을 갖는 점착층이 피부와 직접 접촉하고, 상부층으로 갈수록 함수능이 큰 점착층이 도입되는 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 점착층을 갖는 경피투여형 패취제제에 있어서, 경피 투과증진제로서 헥실렌글리콜을 필수성분으로 함유하는 경피투여형 패취제제에 관한 것이다.

최근의 새로운 약물전달시스템(Drug Delivery System)의 발전은 상당히 두드러져 약학관계 연구개발의 많은 부분을 차지하고 있다. 이러한 약물전달시스템의 목적은 약물투여의 효율성과 안전성 및 환자의 편이성을 제공하는데 있다. 예를들면 경구투여된 약제의 처음 간을 통과하면서 파괴되는 초회통과효과(First-Pass Effect)나 체내 흡수율이 일정치 않은 점, 약물의 체내 반감기가 짧은 경우 투여 횟수를 빈번히 하여야 하는 점이나, 주사제의 경우 주사시의 통증이나 이물질 흡입 가능성 등을 종래의 약물투여 방법의 대표적인 문제점들로 지적되고 있다. 이러한 문제점들을 고려하여 다양한 투약시스템이 개발되어 왔다. 특히 투여경로 변경에 의한 경피투여시스템(Transdermal Delivery System)의 개발이 선도적 역할을 담당하였다. 니트로글리세린, 에스트라디올, 스코폴라민, 클로니딘, 니코틴제제는 대표적인 경피투여시스템 제제들이다.

이러한 제제기술은 사용하기에 편리하고, 활성성분을 지속적으로 작용시킬 수 있으며, 또 부작용 발생시 적용을 즉시 중단할 수 있는 장점을 갖고 있으나, 효율성에 있어 문제시 되고 있다. 특히, 충분량의 활성성분을 환자에게 제공하여 일정한 기간내에 환자에게 목적하는 약리학적 효과를 나타내도록 하기 위하여, 제제내의 활성성분의 농도를 증가시켜 활성성분의 방출량을 증가시키는 방법을 제시하고 있으나, 이 방법은 활성성분의 경피투과에 있어서 피부자체가 속도제한과정(Rate-Limiting Step)으로 작용하기 때문에 한계가 있다. 상기한 목적을 위해 제시되고 있는 다른 방법으로는 적용 제제의 피부와의 접촉 표면적을 증대시키는 것이다. 그러나 접촉 표면적의 증대가 환자에 대한 활성성분의 방출량을 증대시키지만, 연고나 크림, 분무제 등의 경우에는 노출 부위에 사용해야 하며 의복에 묻는 현상이 야기되고, 경피투여시스템의 경우는 대형 투여시스템의 생산가는 과중한 가격의 상승을 유발시킬 수 있어 실제 표면적의 증대에는 한계가 있다. 특히 경피투여시스템의 경우 환자들은 넓은 부위에 투여시스템의 부착을 원치 않으며, 실제 피부 표면증에서 움직임이 적고 부착이 용이한 부위는 그리 많지 않다.

상기와 같은 제한요소 외에도, 경피투여시스템의 경우 환자의 적용부위에 발진이 발생하거나 흉반, 가려움등의 부작용을 초래할 수 있다. 환자의 질병이 만성적이고, 환자에게 빈번하게 투여되는 경우 피부발진은 더욱 자주 발생하게 된다. 이러한 피부에 대한 일차자극(Primary Irritation)과 감작화

(Sensitization) 현상은 많은 제한요소로 작용하고 있으며, 실제 현재 시판되는 제제들은 심하게는 20~30%의 피부에 대한 부작용을 나타내고 있다.

상기와 같은 불량한 사용감을 경감시키기 위해서는, 경피투여시스템의 유연성을 향상시켜야 하고, 그것의 크기를 더 작게 하여야 하며, 이런 경우 경피투과성을 향상시키기 위한 어떤 수단이 필수적으로 요구된다.

이러한 상황하에서, 본 출원인은 이미 경피투여형 패취제제의 구조적인 측면에서 각층의 함수능이 제어된 다층구조의 점착층을 도입함으로써, 유용성(油溶性) 약물을 경피투여에 적합하고, 장기간 약효를 유지할 수 있으며, 점착특성의 저하 현상 및 피부자극이 극소화되는 경피투여형 약물을 첨포제를 개시한 바 있다(미국 특허출원 제 08/186,925호, 1994년 1월 27일 출원). 미국 특허출원 제08/186,925호에 기재된 첨포제는, 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 점착층을 갖고 있으며, 각 점착층의 함수능이 피부와 직접 접촉하는 최하층의 함수능은 가장 낮게, 상부층으로 갈수록 점진적으로 상승되게 제어된다. 이와 같이 약물을 함유한 점착층을 다층으로 구성하고, 각층의 함수능을 상이하게 제어함으로써, 약물이 피부를 통해 전달됨에 따라 상층의 약물이 하층으로 전달되고, 피부로부터 발산된 물과 수용성 성분들이 상층으로 전달되어, 피부와 직접 접촉하는 최하층의 약물의 농도는 일정하게 유지될 수 있으며, 따라서 지속적으로 약물을 방출시킬 수 있어 장시간 약효를 유지할 수 있으며, 피부로부터 발산된 수분으로 최하층으로부터 제거함으로써 점착특성의 저하현상 및 피부 자극유발을 극소화시킬 수 있다.

이와 같이, 미국 특허 제08/186,925호는 구조적인 측면에서 개발된 것이며, 본 발명자들은 이러한 다층구조의 첨포제에 있어서, 약리학적 활성성분의 경피투과율을 증가시킬 수 있으며, 인체 피부에 대한 안전성 및 제제 내에서의, 특히 당체내에서의 혼화성이 우수한 경피 투과증진제를 제공하기 위하여, 투과증진제의 투과증진 효과 및 물리화학적 특성(즉, 친수성 및 소수성)이 사용하는 당체(점착기제)내에서의 혼화성에 미치는 영향을 연구하였다.

미국 특허 제08/186,925호에 기재된 경피투여 패취의 경우, 점착층의 점착기제로서 아크릴계 수지를 사용하고 있으며, 아크릴계 수지를 구성하는 모노머의 배합비를 조절하여 기체내의 함수능 및 약물과의 용해도를 조절하고 있다. 따라서, 이러한 다층구조의 경피투여 패취에 있어서 약리성분의 경피투과 증진제로서 갖추어야 할 가장 중요한 특성은 다양하게 구성된 아크릴계 점착기제 내에서의 투과증진 효과와 점착기제와의 혼화성이다.

본 발명자들은 경피투과 증진제들을 크게 고급지방산과 저방암, 알콜류, 글리콜류, 계면활성제, 지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르 등의 군으로 나누어, 다양하게 구성된 아크릴계 점착기제내에서의 투과증진 효과와 점착기제와의 혼화성을 연구하였고, 그 결과, 헥실렌글리콜이 가장 넓은 범위에서 우수한 효과를 갖는 것으로 나타났으며, 계면활성제의 경우에 있어서는 친수성과 소수성의 성질을 쉽게 변화시킬 수 있는 폴리옥시테릴렌라우릴에테르이나 폴리옥시테릴렌을 레일에테르 등의 소수성 계면활성제가 보다 효과적인 투과 증진작용을 갖는 것으로 나타났다.

따라서 본 발명의 목적은 다양하게 구성된 아크릴계 점착기제내에서의 투과증진 효과와 점착기제와의 혼화성이 우수하며, 인체피부에 대한 안전성이 우수한 투과증진제로서 헥실렌글리콜을 함유한 경피투여용 패취제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 경피투여용 패취제제는, 약물의 방출을 조절하기를 원하는 경우에는, 불투습성의 지지체; 유용성(油溶性) 약물, 아크릴계의 점착성 수지, 경피투여 증진제, 고흡수성 물질 및 기타 첨가제를 함유하는, 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 점착층; 및 이형필름으로 구성되며, 상기한 2~5층의 점착층은 가장 낮은 함수능을 갖는 점착층이 피부와 접촉하는 최하층으로, 상부층으로 갈수록 함수능이 큰 점착층이

도입되도록 배열되며: 상기한 경피투여증진제는 헥실렌글리콜이며, 그의 함량은 0.5~40중량%임을 특징으로 한다.

본 발명의 첫번째 국면에 따른 패취제제를 피부에 적용하는 경우, 피부표면에서 물이 발산됨에 따라 이 물은 흡수성 물질을 포함하고 있는 하층 점착층으로 전달되게 되며, 더 큰 흡수능을 갖는 상층 점착층으로 점진적으로 전달되어 상층 점착층의 약물의 용해도가 감소하게 된다. 상층 점착층의 약물의 용해도가 감소하고, 또 하층 점착층의 약물이 피부로 흡수됨에 따라, 상층 점착층의 약물은 점진적으로 하층으로 전달되며, 따라서 피부와 접촉하고 있는 하층 점착층은 항상 일정량의 약물을 함유하게 되고, 땀이나 분비물의 축적에 의한 피부 부작용 및 패취의 점착특성의 저하현상을 줄일 수 있다.

본 발명의 경피투여용 패취제제는, 초기에 많은 양의 약물을 피부를 통해 투과시킴으로써 벌스트효과(Burst effect)를 일으키는 경우에는, 투습성의 지지체; 유용성(油溶性) 약물, 아크릴계의 점착성 수지, 경피투여 증진제, 고흡수성 물질 및 기타 첨가제를 함유하는, 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 점착층; 및 이형필름으로 구성되며, 상기한 2~5층의 점착층은 가장 높은 흡수능을 갖는 점착층이 피부와 접촉하는 최하층으로, 상부층으로 갈수록 흡수능이 작은 점착층이 도입되도록 배열되며; 상기한 경피투여증진제는 헥실렌글리콜이며, 그의 함량은 0.5~40중량% 임을 특징으로 한다.

본 발명의 두번째 국면에 따른 패취제제를 피부에 적용하는 경우, 피부로부터 발산되는 수분이 상층 점착층으로 전달되는 것이 억제된다. 즉, 원하는 흡수능을 갖는 점착층을 선정하고 약물을 포화시킴으로써, 초기에는 약물의 농도가 크므로 많은 양의 약물이 피부를 통해 전달되나, 피부표면에서 수분이 발산됨에 따라 점진적으로 약물의 용해도가 감소되어 약물의 전달이 감소하게 되며, 수분의 흡수가 정상상태에 도달하게 되면 일정한 양의 약물만이 피부로 적절히 전달되게 됨으로써 약물의 방출이 제어되게 된다.

본 발명에 따른 상기한 두가지 형태의 패취제제에서 사용된 헥실렌글리콜은, 후술하는 실시예 및 시험예를 통해 알 수 있는 바와 같이, 각 점착층의 흡수능을 달리하도록 구성하는 아크릴계 점착기제 내에서의 투과증진 효과와 점착기제와의 혼화성이 우수하다.

또한, 본 발명의 경피투여용 패취제제는, 경피 투과증진제로서 헥실렌글리콜외에, 후술하는 실시예 및 시험예를 통해 알 수 있는 바와 같이, 다양하게 구성된 아크릴계 점착기제 내에서 헥실렌글리콜과 혼용함으로써 투과증진 효과를 상승시킬 수 있는, 친수성과 소수성의 성질을 쉽게 변화시킬 수 있는 폴리옥시에틸렌라우릴에테르나, 소수성 계면활성제를 더 함유할 수도 있다. 소수성 계면활성제의 예로는, N,N-디하드록시에틸라우리아미드, 폴리옥시에틸렌올레일에테르, 글리세릴모노라우레이트, 프로필렌글리콜모노라우레이트 및 소르비탄모노라우레이트를 들 수 있으나, 여기에 한정되지는 않는다. 이때, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르는 에틸렌옥사이드의 부가율수가 2~10인 것을 사용하는 것이 좋고, 폴리옥시에틸렌올레일 에테르는 에틸렌옥사이드의 부가율수가 2~7인 것을 사용하는 것이 좋다.

본 발명의 경피투여용 약제 조성을 물에 함유되는 활성성분으로는, 해열, 진통, 소염작용을 나타내는 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 플르르비프로펜, 피록시캄, 케토플락, 디클로페낙, 메페나믹산, 살리실산 및 이들의 약학적 허용 유도체; 부신피질 호르몬 계열의 덱사메타손, 히드로코티손, 프레드니소론, 베타메타손, 트리암시놀론 아세토니드, 홀로오시놀론 아세토니드 및 이들의 약학적 허용 유도체; 베타 차단제의 프로프라놀롤, 아테놀롤, 핀돌롤, 티모롤, 부프라놀롤, 에토프로롤, 알프레놀롤, 옥스프레놀롤 및 이들의 약학적 허용 유도체; 칼슘 차단제의 다페디핀, 베라파밀, 딜티아젬 및 이들의 약학적 허용 유도체; 기타 심혈관계 약물인 클로니딘, 애날라프릴, 프라조신, 니트로글리세린, 이질산이소소르비드; 여성호르몬인 에스트라디올, 에치닐에스트라디올, 프로제스테론 및 이들의 약학적 허용 유도체; 남성호르몬의 테스토스테론 및 이의 약학적 허용 유도체; 국소마취제인 테트라케인, 디부케인, 리도케인 및 이들의 약학적 허용 유도체; 향히스타민제인 디펜히드라민, 말레인산 디펜히드라민, 클로르페니라민, 케토피펜 및 이들의 약학적 허용 유도체; 항성마약인 부프레노핀, 펜타닐, 수펜타닐 및 이들의 약학적 허용 유도체; 기관지확장제인 살부타몰이나 터부탈린; 금연보조제로 이용되는 니코틴 등을 들 수 있으며, 본 발명에서 언급되는 활성성분이란 상기에서 나열한 약물들로만 한정되지 않고, 기타의 약물들이나 피부에 공급하여 좋은 효과를 기대할 수 있는 미용 성분이나 화장품에 쓰이는 인체에 유익한 성분들을 모두 포함한다.

사용되는 활성성분의 양은 원하는 결과를 얻기에 충분한 양으로 해당분야의 치료효과에 따라서 광범위하게 사용될 수 있다. 바람직하게는 점착층 중량에 대해 1~40중량%의 범위내에서 사용하는 것이 좋다.

이하, 본 발명의 경피투여용 패취제제의 구조적인 측면을 설명한다.

본 발명의 투과증진제로서의 헥실렌글리콜이 적용되는 패취제제는, 지지체; 2~5층의 다층구조의 점착층; 및 이형필름으로 구성된다.

지지체로서, 종래의 패취제제에서 이용되고 있는 지지체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 부직포, 면포, 직포등의 공기나 수분의 투과성이 좋은 재질이나 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 알루미늄처리된 폴리에틸렌 등의 단층 필름 또는 다층의 라미네이트 필름등을 이용할 수 있고, 필요에 따라서는 부직포나 면포는 수분투과력이 없는 플라스틱 필름과 적층하여 사용할 수 있다.

또한, 활성성분, 헥실렌글리콜등의 투과증진제 등을 함유하는 점착층은, 2~5층의 다층구조를 가지며, 각 층의 두께는 5~150 μm 이고, 바람직하게는 10~100 μm 이다. 전체 점착층 두께는 30~500 μm 이며, 바람직하게는 50~200 μm 이다.

점착층을 구성하는 점착기제로는, 아크릴계 수지를 사용한다. 아크릴계 수지는 중합하는 모노머의 배합비를 조절하기 용이하므로, 점착기제 내의 흡수능 및 약물의 용해도를 조절할 수 있다.

아크릴계 수지로서 탄소수 4~18의 지방족 알코올과 (메타)아크릴산알킬에 스테르와의 (공)중합체 또는 탄소수 4~18의 알킬기를 갖는 (메타)아크릴산알킬에스테르와의 (공)중합체 또는 상이한 관능성의 모노머와의 중합인 점착성 수지가 사용될 수 있다. 상기 (메타)아크릴산 공중합체로서는 부틸아크릴레이트, 이소부틸아크릴레이트, 헥실아크릴레이트, 옥틸아크릴레이트, 2-에틸헥실아크릴레이트,

이소옥틸아크릴레이트, 데실아크릴레이트, 이소데실아크릴레이트, 라우릴아크릴레이트, 스테아릴아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 부틸메타크릴레이트, 이소부틸아크릴레이트, 2-에틸헥실

에타크릴레이트, 이소옥틸메타크릴레이트, 대실메타크릴레이트 등이 있다. 또, 상기 관능성 모노머로서는 수산기를 가지고 있는 모노머, 카르복실기를 갖는 모노머, 아미드기를 갖는 모노머, 아미노기를 갖는 모노머 등이 사용될 수 있다. 수산기를 갖는 모노머로는 2-히드록시에틸(메타)아크릴레이트, 히드록시프로필(메타)아크릴레이트 등이 있다. 카르복실기를 갖는 모노머로서는 아크릴산, 메타아클리산 등의 α - β 불포화 카르복실산; 말레인산부틸 등의 말레인산모노알킬에스테르; 말레인산; 푸마르산; 크로돈산 등이 있으며, 두수말레인산도 말레인산과 같은 형태의 (공)중합체를 얻을 수 있다. 아미드기를 갖는 모노머로서는 아크릴아미드, 디메틸아크릴아미드, 디에틸아크릴아미드 등의 알킬(메타)아크릴아미드; 부톡시메틸아크릴아미드, 에톡시메틸아크릴아미드 등의 알킬에틸에틸올(메타)아크릴아미드; 디아세톤아크릴아미드; 비닐피롤리돈; 디메틸아미노아크릴레이트 등이 있다.

상기 이외의 공중합체 모노머로서 초산비닐, 스틸렌, α -메틸스틸렌, 영화비닐, 아크릴로니트릴, 애틸렌, 프로필렌, 부타디엔 등이 있으며, 이들과의 공중합체도 좋은 특성을 나타낸다.

점착기제로서의 아크릴계 수지는, (메타)아크릴산알킬에스테르가 (공)중합 성분으로서 50중량% 이상 함유되는 것이 좋다.

함수능을 감소 또는 증대시키기 위하여, 친수성이 큰 모노머, 카르복실기를 갖는 모노머, 아미드기를 갖는 모노머 및 아미노기를 갖는 모노머 등을 공중합시키므로써 함수능을 조절하며, 또 다른 방법으로는 고흡수성 고분자, 다가 알코올류 및 흡수성 무기물을 이용하여 흡수능을 조절할 수 있다. 고흡수성 고분자의 예로는 유코다당류로서 히아론산, 콘드로이친 스페이트, 더마틴스페이트 등이 있으며, 키틴(chitin), 키틴 유도체, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 분자내에 다수의 친수기를 갖는 고흡수성 고분자와 폴리아크릴산계, 폴리옥시에틸렌계, 폴리비닐알코올계, 폴리아크릴로니트릴계의 단독 또는 공중합체의 반합성 및 합성 고흡수성 고분자가 있다. 다가 알코올류의 예로는 프로필렌글리콜, 글리세린, 솔비톨 등이 있으며, 흡수성 무기물로는 흡수성 실리카, 제올라이트, 흡수성 세리믹 등이 있다. 이때 고흡수성 고분자, 다가 알코올류 및 흡수성 무기물과 같은 흡수성 물질들은 점착기제 내에 0.1~40중량%의 양으로 함유될 수 있으며, 바람직하게는 1~20중량%이다.

상기 점착기제 중에는 필요에 따라 각종 배합제, 예를 들면 로진계 수지, 폴리테르펜계 수지, 쿠마로인덴계 수지, 석유계 수지, 태르펜페놀계 수지 등의 점착성 부여제; 액상 폴리부텐, 광유, 라놀린, 액상 폴리이소프렌, 액상 폴리아크릴레이트 등의 가소제, 충진제, 산화방지제가 첨가된다.

또한, 점착특성 개선을 목적으로, 셀룰로오스, 폴리에틸렌, 나일론 6, 나일론 12, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌데라프탈레이트, 알гин산, 히알루론산, 키틴 및 그의 유도체 등의 유기 고분자 미립자 및/또는 산화아연, 산화칼슘, 실리카, 카오린, 탤크, 티타늄옥사이드 등의 무기물을 0.1~30중량%의 양으로 함유할 수 있으며, 바람직하게는 0.5~10중량%의 양으로 함유할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명이 이를 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[참고예 1]

[(A) 점착성 수지-1의 제조]

2-에틸헥실아크릴레이트 97.4부, 메타크릴산 2.5부, 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트 0.1부, 과산화벤조일(BPO) 1.0부 및 에틸아세테이트 100부를 환류냉각기, 교반기를 갖춘 반응용기에 가하고, 절소분위기 하에, 60°C에서 서서히 교반하면서 중합반응을 진행하였다. 중합도를 조절하기 위해, 중합반응이 진행하는 동안, 반응 혼합물에 에틸아세테이트 100부를 서서히 가하면서 9시간 동안 반응시켰다. 이때 중합도는 99.9%였다. 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트 적당량을 가해 고형분의 농도를 약 40중량%로 하였다. 이렇게 하여, 점착성 수지로서 에틸헥실아크릴레이트와 메타크릴레이트와 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트와의 공중합체를 얻었다.

[(B) 점착성 수지-2의 제조]

2-에틸헥실아크릴레이트 70부, 메타크릴산 10부, 과산화벤조일(BPO) 1.0부, 비닐아세테이트 20부를 위와 같은 조건에서 에틸아세테이트를 가해 공중합시켰다. 이때 중합도는 99.9% 이상이었다. 알루미늄아세테이트를 교반하에(200rpm) 중합 생성물에 대하여 자체경화형 생성물을 얻었다.

얻어진 중합체 용액에 초산에틸 적당량을 가해 고형분의 농도를 약 40중량%로 하였다. 이렇게 하여, 점착성 수지로서, 에틸헥실아크릴레이트와, 메타크릴산과 비닐아세테이트와의 공중합체를 얻었다.

[참고예 2]

[점착층의 제조]

상기에서 얻은 점착성 수지-1과 -2를 사용하여, 하기 표 1 및 표 2에 나타낸 담체조성으로 하고, 약물로서 캐토프로펜을 고형분에 대해 15중량%의 양으로 가해 포화용해도 이상으로 용해시킨 후, 실리콘 처리된 이형지에 도포하였다. 이때 도포량은 건조시의 두께가 50μm가 되도록 조정하였다.

(E-1)

제 1도의 하층 점착층(3)의 조성

조성 번호	점착수지 - 1	셀룰로오스 [*]	실리카 ^{**}	HG	PG	POEL	SML	함수능 ^{***}
1	85							1.5
2	75			10				1.9
3	75				10			1.9
4	75					10		1.9
5	75						10	1.9
6	70			10	5			2.1
7	70			10		5		2.1
8	70			10			5	2.1
9	70				10	5		2.1
10	70					10	5	2.0
11	72	3		10				2.5
12	72	3			10			2.5
13	72	3				10		2.5
14	72	3					10	2.5
15	69	3	3	10				3.1
16	69	3	3		10			3.1
17	69	3	3			10		3.1
18	69	3	3				10	3.1

^{*} 셀룰로오스는 입경 3~15μm의 것을 사용하였다.^{**} 실리카는 입경 3~5μm의 것을 사용하였다.

HG = 히실렌글리콜

PG = 프로필렌글리콜

POEL = 폴리옥시에틸렌타우릴에페트(H.O.=9몰)

SML = 소료비판모노타우레이트

^{***} 함수능은 다음의 방법으로 측정하였다.

점착성 수지를 폴리에틸렌필름에 두께 100μm로 전사시키고, 각 점착층을 5

×5cm²의 크기로 절단한 후, 경계수에 1분간 침지시킨 후, 점착층에 함유된 물의

양을 크로마토그래피법으로 정량분석하였다.

[표 2]

제 1도의 상층 점착층(2)의 조성

조성 번호	취착수지 - 2	HG	PG	POEL	SML	함수능
19	65					3.2
20	75	10				3.6
21	75		10			3.6
22	75			10		3.6
23	75				10	3.6
24	70	10	5			3.8
25	70	10		5		3.8
26	70	10			5	3.8
27	70		10	5		3.8
28	70			10	5	3.7

[실시예 1]

[첨포제 1~18의 제조]

하기 표 3의 조합으로 상층 점착층(2)을 먼저 폴리에틸렌 필름에 전사시키고, 다시 하층 점착층(3)을 라미네이트시켜 2층의 점착층으로 이루어진 패취제제를 제조하였다.

[실시예 2]

[첨포제의 제조]

표 1의 하층 점착층 번호 7과, 표 2의 상층 점착층 번호 25번의 제조에 있어서, 케토프로펜 대신에 케토롤락을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1에서와 동일한 방법으로 첨포제를 제조하였다.

[실시예 3]

[첨포제의 제조]

표 1의 하층 점착층 번호 8과, 표 2의 상층 점착층 번호 26번의 제조에 있어서, 케토프로펜 대신에 에스트라디올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법으로 첨포제를 제조하였다.

[시험예]

하기 표 3의 첨포들에 대해 기니픽의 피부를 통한 케토프로펜의 피부투과를 증대시키는 효과를 측정하는 시험을 수행하였다. 또한 이들 첨포의 피부에 대한 부작용을 알아보기 위하여 토끼에 대한 피부일차자극성 시험을 다음과 같이 실시하였다.

프란쯔타입의 글래스 확산기구(Franz-type diffusion cell)의 중간에 각질층 부분이 위로 향하게 피부를 설치한 후 일부분의 공간에는 0.05M 등장 인산염 완충용액(pH 7.4)을 넣고 확산기구의 온도는 37°C를 유지시킨다. 리셉터 용액(완충용액)은 일정한 속도(600rpm)로 저어주면서 표 3의 첨포를 피부에 부착시킨다. 일정한 시간이 지나면 리셉터 부분의 용액을 채취하고, 채취한 양만큼의 새로운 완충 용액을 보충해 준다. 채취한 시료는 고압액체 크로마토 그래피(HPLC)를 이용하여 케토프로펜의 농도를 측정한다.

※ 고압 액체 크로마토 그래피(HPLC)의 분석 조건.

컬럼 : C₁₈ Bondapak

[매사추세츠주 01757, 밀튼 소재, 워터스 크로마토그래피(Waters Chromatography) 사제품]

이동상 : 55 : 45(v/v) = 메탄올 : 0.02M의 인산염 완충액(pH 4.0)

유속 : 1mL/분

검출기 : 자외선 254nm 파장

시험 결과를 표 3에 나타내었다.

(表 3)

검포 번호	하층+상층	피부투과속도 ¹ ±S.D. ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	정체시간±S.D. (hr)	피부 일차자극성 ²	시험개체수 (피부투과/ 피부자극시험)
1	1 + 19	17.5±2.3	2.19±0.31	0.48	5/10
2	2 + 20	34.2±3.9	1.89±0.46	0.82	6/10
3	3 + 21	33.8±4.2	1.92±0.43	0.63	6/10
4	4 + 22	28.9±2.4	1.88±0.55	0.75	6/10
5	5 + 23	29.3±3.3	1.90±0.51	0.70	6/10
6	6 + 24	42.6±4.2	1.79±0.34	1.32	6/10
7	7 + 25	45.2±3.8	1.84±0.57	1.45	6/10
8	8 + 26	44.8±1.9	1.77±0.73	1.25	6/10
9	9 + 27	38.7±3.0	1.82±0.45	1.07	6/10
10	10 + 28	36.2±2.5	1.84±0.67	1.39	6/10
11	11 + 29	32.2±1.7	1.72±0.47	0.72	5/10
12	12 + 21	24.2±2.5	1.65±0.25	0.51	5/10
13	13 + 22	21.2±3.2	1.69±0.36	0.46	5/10
14	14 + 23	20.5±2.4	1.71±0.70	0.61	5/10
15	15 + 20	30.8±0.9	1.57±0.52	0.88	5/10
16	16 + 21	20.4±3.7	1.60±0.63	0.57	5/10
17	17 + 22	19.1±1.8	1.54±0.37	0.48	5/10
18	18 + 23	18.2±2.1	1.59±0.74	0.43	5/10

* 1 : 24시간 까지의 피부투과 실험 결과임.

* 2 : 피부일차 자극성 시험(Draize 점수법)

점수분포 자극정도

0.00 - 0.09	자극없음
0.10 - 0.50	최소한의 자극있음
0.51 - 1.50	약간의 자극있음
1.51 - 3.00	경미한 자극있음
3.01 - 5.00	어느정도 자극있음
5.01 - 6.50	심한 자극있음
6.51 - 8.00	극심한 자극있음

표 3의 결과는, 헥실렌글리콜이 종래 투과증진제로 공지된 프로필렌글리콜보다 유효한 피부투과증진제임을 보여주고 있으며, 또한 일정의 배합률로 상승효과를 발휘할 수 있음을 알 수 있다. 또, 모든 조성을이 피부에 안전한 담체로 이용될 수 있음을 보여준다. 또, 헥실렌글리콜의 경우, 하층 점착층의 함수능의 변화에도 불구하고, 동일한 정도의 약물의 경피투여 증진 효과를 얻을 수 있음을 알 수 있다. 반면, 프로필렌글리콜등의 경우, 투과증진효과가 다소 감소되었음을 알 수 있다.

(67) 청구항 1

청구항 1

불투습성의 지지체: 유용성(油溶性) 약물, 아크릴계의 점착성 수지, 경피투여증진제 및 고흡수성 물질을 함유하는, 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 점착층; 및 이형필름으로 구성되며, 상기한 2~5층의 점착층은 가장 낮은 함수능을 갖는 점착층이 피부와 접촉하는 최하층으로, 상부층으로 갈수록 함수능이 큰 점착층이 도입되도록 배열되는 경피투여용 패취제제에 있어서, 상기한 유용성 약물이, 케토프로펜, 디클로페낙, 인도메타신, 플르르비프로펜, 피록시캄 및 케토롤락으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 상기한 고흡수성 물질이, 히아론산, 콘드로이친설페이트, 더마틴설페이트, 키틴 혹은 그의 유도체, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산계 단독 혹은 공중합체, 폴리옥시에틸렌계 단독 혹은 공중합체, 폴리비닐알코올계 단독 혹은 공중합체, 폴리아크릴니트릴계 단독 혹은 공중합체, 프로필렌글리콜, 글리세린, 솔비톨, 실리카, 제올라이트, 세라믹 및 셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 상기한 경피투여증진제는 헥실렌 글리콜이며, 그의 함량은 1~30중량%임을 특징으로 하는 경피투여용 패취제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 경피투여증진제로서 N,N-디히드록시에틸라우라미드, 폴리옥시에틸렌올레일에테르, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르, 글리세린모노라우레이트, 프로필렌 글리콜모노라우레이트 및 소르비탄모노라우레이트 중에서 선택된 1종 이상을 더 함유함을 특징으로 하는 경피투여용 패취제제.

청구항 3

투습성의 지지체; 유용성(油溶性) 약물, 아크릴계의 정착성 수지, 경피투여증진제 및 고흡수성 물질을 함유하는, 2~5층의 다층구조의 물을 함유하지 않는 정착층; 및 이형필름으로 구성되며, 상기한 2~5층의 정착층은 가장 높은 흡수능을 갖는 정착층이 피부와 접촉하는 최하층으로, 상부층으로 갈수록 흡수능이 작은 정착층이 도입되도록 배열되는 경피투여용 패취제제에 있어서, 상기한 유용성 약물이, 케토프로펜, 디클로페낙, 인도메타신, 플로르비프로펜, 파록시캄 및 케토롤락으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 상기한 고흡수성 물질이, 히아론산, 콘드로이친설페이트, 더마틴설페이트, 키틴 혹은 그의 유도체, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산계 단독 혹은 공중합체, 폴리옥시에틸렌계 단독 혹은 공중합체, 폴리비닐알코올계 단독 혹은 공중합체, 폴리아크릴니트릴계 단독 혹은 공중합체, 프로필렌글리콜, 글리세린, 솔비톨, 실리카, 제올라이트, 세라믹 및 셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 상기한 경피투여증진제는 헥실렌 글리콜이며, 그의 함량은 1~30중량%임을 특징으로 하는 경피투여용 패취제제.

1 2 3 4

도면 3

